Distraneurin®

■ ***CPS CITO PHARMA SERVICES***

OEMéd

Composition
Distraneurin capsules
Principe actif: Clomethiazolum.

Excipients: Excipiens pro capsula.

Distraneurin mixture
Principe actif: Clomethiazoli edisilas.

Excipients: Sorbitolum, Aromatica, Excipiens ad solutionem.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Distraneurin capsules: 192 mg de clométhiazole par capsule.

Distraneurin mixture: 500 mg d'édisilate de clométhiazole pour 10 ml de mixture.

Equivalence des doses entre les différentes formes médicamenteuses
192 mg de clométhiazole base correspondent à 300 mg d'édisilate de clométhiazole.

Indications/Possibilités d'emploi
Dyssomnies séniles (pas en traitement prolongé).

Confusion sénile impliquant de l'excitation et de l'agitation.

Traitement du prédelirium et du delirium tremens ainsi que des symptômes aigus de sevrage dans des conditions d'hospitalisation contrôlées.

Posologie/Mode d'emploi
Le traitement par Distraneurin a pour objectif de contrôler les symptômes, sans provoquer de sédation excessive.

La dose efficace optimale est déterminée de préférence individuellement pour chaque patient, par ajustement de la dose. Cela est particulièrement important vu la variabilité de la biodisponibilité (voir «Pharmacocinétique»).

Comme pour tous les sédatifs, hypnotiques et tranquillisants, la dose choisie doit être aussi faible que possible, et régulièrement contrôlée. Le traitement doit être arrêté aussi vite que possible.

Modalités de prise
Les capsules doivent être avalées entières.

La mixture peut être diluée avec de l'eau ou du jus. Il faut toujours diluer la mixture au dernier moment et la prendre immédiatement.

Dyssomnies séniles
10 ml de mixture ou 2 capsules, à prendre au coucher. Un gobelet gradué (5 ml/10 ml) est joint à l'emballage de la mixture.

Si une somnolence excessive est observée en début de matinée, il faut réduire la dose.

Le traitement expose à un risque d'accoutumance ou de dépendance. C'est pourquoi Distraneurin n'est pas recommandé pour un traitement de longue durée.

Confusion sénile impliquant de l'excitation et de l'agitation
1 capsule ou 5 ml de mixture 3 fois par jour.

Il faut fixer la dose individuellement en fonction du degré de gravité des symptômes et de l'état du patient.

Symptômes aigus du sevrage alcoolique
Le clométhiazole n'est pas un traitement «spécifique» de l'alcoolisme.

Le traitement doit en principe être conduit en milieu hospitalier. A titre exceptionnel, un traitement extrahospitalier peut être mené, avec du personnel spécialement formé. La prise quotidienne de Distraneurin doit être garantie par une surveillance étroite, par exemple par les services Spitex de la commune.

Il faut fixer la dose individuellement, selon l'intensité des symptômes et l'état du patient. Le patient doit présenter une sédation, mais être encore lucide.

Un patient sous forte sédation doit être surveillé attentivement. Du fait de l'accentuation du risque d'augmentation de la sécrétion rhino-pharyngienne/bronchique, il faut éviter de laisser le patient couché sur le dos pendant le traitement (voir «Mises en garde et précautions»).

Le schéma thérapeutique suivant est recommandé:

Dose initiale: 2 à 4 capsules. Si nécessaire, cette dose peut être répétée au bout de quelques heures.

1er jour (premières 24 h): 9–12 capsules réparties sur 3–4 prises.

2e jour: 6–8 capsules réparties sur 3–4 prises.

3e jour: 4–6 capsules réparties sur 3–4 prises.

4e–6e jour: réduction graduelle de la dose.

Un traitement excédant 10 jours n'est pas recommandé. Chaque capsule correspond à 5 ml de mixture Distraneurin environ. Si on le souhaite, on peut remplacer les capsules par la mixture.

Delirium tremens
Dose initiale: 2–4 capsules. Si l'effet sédatif ne se manifeste pas en l'espace de 1–2 heures, une dose complémentaire de 1–2 capsules peut être administrée jusqu'à ce que le patient s'endorme. *Toutefois, ne pas administrer plus de 8 capsules en l'espace de 2 heures.* La mixture peut remplacer les capsules (5 ml de mixture correspondent à une capsule environ).

Un patient sous forte sédation doit être surveillé attentivement. Du fait de l'accentuation du risque d'augmentation de la sécrétion rhino-pharyngienne/bronchique, il faut éviter de laisser le patient couché sur le dos pendant le traitement (voir «Mises en garde et précautions»).

Une fois que les symptômes sont contrôlés, on peut poursuivre le traitement, à condition d'observer les directives données au paragraphe «Symptômes du sevrage alcoolique». Ensuite, réduire progressivement la dose journalière et arrêter le traitement au bout de 9 à 10 jours.

Patients âgés
Une prudence particulière est de mise, car il faut s'attendre à un ralentissement de l'élimination du clométhiazole (voir «Pharmacocinétique»).

Enfants et adolescents
Il ne faut pas utiliser Distraneurin chez les enfants et adolescents, car il n'existe pas d'études à ce propos.

Autres populations
Chez les patients japonais, il se peut que les doses de clométhiazole doivent être plus faibles.

Contre-indications
Hypersensibilité au principe actif clométhiazole ou à l'un des excipients, ainsi qu'insuffisance respiratoire aiguë.

Mises en garde et précautions
Il faut utiliser Distraneurin avec prudence chez les patients qui présentent un syndrome d'apnées du sommeil, des perturbations de la fonction respiratoire (par exemple asthme) ou des maladies bronchiques ou pulmonaires aiguës ou chroniques, car il y a un risque de dépression respiratoire. Chez ces patients, il peut être nécessaire de réduire la dose et il faut assurer une surveillance continue de la circulation et de la respiration. Il faut avoir à portée de mains un appareil d'aspiration et les instruments nécessaires pour une ventilation artificielle.

Un collapsus cardiorespiratoire à issue fatale a été rapporté lorsque Distraneurin a été associé à des dépresseurs du SNC (voir «Effets indésirables»). Lorsque ces substances sont administrées en même temps, la posologie doit être réduite en conséquence.

En cas de surdosage en Distraneurin, il y a toujours un risque de dépression respiratoire d'origine centrale et de collapsus circulatoire.

Une hypoxie, provoquée par exemple par une insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, peut se manifester par un état confusionnel aigu. Cette hypoxie doit être reconnue et un traitement spécifique de sa cause est indispensable chez les patients concernés. Dans ces cas, éviter d'utiliser des sédatifs/hypnotiques ainsi que Distraneurin.

Les perturbations hépatiques légères liées à l'alcoolisme n'interdisent pas l'administration de Distraneurin. Il convient toutefois de tenir compte de l'augmentation de la biodisponibilité systémique et du ralentissement de l'élimination des substances.

En revanche, une grande prudence est recommandée chez les patients souffrant de lésions hépatiques graves et d'insuffisance hépatique. En effet, la sédation peut masquer la phase initiale d'un coma hépatique.

Pendant le traitement, on a signalé des anomalies de la fonction hépatique, y compris augmentation du taux des transaminases, et, rarement, un ictère et une hépatite cholestatique.

De même, il faut être prudent chez les patients souffrant d'affections rénales chroniques.

En cas de syndrome de Lennox-Gastaut, une aggravation paradoxale est possible.

La sécrétion rhino-pharyngienne/bronchique peut être augmentée lorsque le patient est sous forte sédation, et qu'il est par conséquent incapable de tousser.

Etant donné que Distraneurin peut provoquer une dépendance psychique et/ou physique, il faut être prudent lors de la prescription de Distraneurin à des patients présentant un risque de dépendance ou à des patients dont les antécédents laissent supposer qu'ils pourraient augmenter la dose de leur propre chef.

Après un traitement prolongé par des doses fortes de Distraneurin, il peut apparaître une dépendance physique avec des symptômes de sevrage comme les convulsions, des tremblements et une psychose organique. Ces phénomènes ont essentiellement été observés lors du traitement ambulatoire d'alcooliques.

Distraneurin ne doit pas être prescrit à des patients qui continuent à consommer de l'alcool ou qui souffrent de dépendance vis-à-vis de l'alcool. L'association d'alcool et de Distraneurin, particulièrement chez les alcooliques souffrant de cirrhose, peut provoquer une dépression respiratoire fatale, même si le médicament n'est utilisé que pendant une courte durée.

Lorsque Distraneurin est utilisé comme hypnotique à une dose adéquate, les symptômes de «hangover» sont rares, mais néanmoins possibles.

La prudence est recommandée chez les patients âgés, car ceux-ci présentent souvent une augmentation de la biodisponibilité et un ralentissement de l'élimination du clométhiazole.

Distraneurin mixture contient 0,13% vol. d'alcool. Chaque dose contient jusqu'à 20 mg d'alcool. Chez les patients souffrant d'une maladie hépatique, d'une dépendance à l'alcool, d'épilepsie, d'un traumatisme cérébral ou d'une maladie cérébrale, de même que chez les femmes enceintes, la prise du médicament peut nuire à la santé Distraneurin mixture peut modifier ou renforcer les effets d'autres médicaments.

1 ml de Distraneurin mixture contient 350 mg de sorbitol. La prise de la dose recommandée contient jusqu'à 10 g de sorbitol. Distraneurin Mixture ne convient pas aux personnes présentant une intolérance congénitale au fructose. La mixture peut avoir des effets légèrement laxatifs.

1 capsule Distraneurin contient 10 mg de sorbitol. La prise de la dose recommandée contient jusqu'à 40 mg de sorbitol. Distraneurin capsules ne convient pas aux personnes présentant une intolérance congénitale au fructose.

Interactions
Il existe des indices clairs suggérant une inhibition du métabolisme du clométhiazole par la cimétidine, étant donné que l'administration simultanée des deux substances provoque une augmentation des taux sanguins/plasmatiques du clométhiazole. Le mécanisme de l'interaction entre le clométhiazole et la cimétidine est mal connu. La cimétidine diminue probablement un grand nombre d'enzymes P450 in vivo. Le clométhiazole subit un important métabolisme (important effet de premier passage) par les iso-enzymes CYP2A6, CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, par les CYP2B6, CYP1A1 et CYP2C19. La cimétidine inhibe les CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et P450 de manière non spécifique, par liaison et/ou formation d'un complexe MI (métabolite intermédiaire).

Les dépresseurs centraux, y compris l'alcool et les benzodiazépines, peuvent potentialiser l'effet de Distraneurin et/ou être eux-mêmes potentialisés par Distraneurin.

Chez un patient, l'association de propranolol et de clométhiazole a provoqué une forte bradycardie.

Chez des alcooliques traités par le clométhiazole, la clearance plasmatique orale de la chlorzoxazone s'est avérée plus faible que chez des sujets sains non traités (4,0 ± 1,8 l/h contre 12,7 ± 5,6 l/h), indépendamment de l'activité inductrice supposée du CYP2E1 chez les alcooliques.

Lors d'une administration de clométhiazole en association avec de la carbamazépine sous forme de perfusion intraveineuse, la clairance du clométhiazole a augmenté de 30%, entraînant une réduction de même ampleur de la concentration plasmatique. Cette interaction n'a pas été étudiée pour l'administration orale de clométhiazole. Il se pourrait cependant qu'une administration concomitante de carbamazépine et de clométhiazole par voie orale entraîne une réduction de la biodisponibilité et une augmentation de la clairance.

Dans ce cas, des doses accrues de clométhiazole peuvent s'avérer nécessaires pour atteindre les effets souhaités lors d'une administration concomitante de carbamazépine ou d'un autre inducteur potentiel.

Grossesse/Allaitement
Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi chez la femme enceinte. Les expérimentations animales concernant l'effet sur la gestation, le développement embryonnaire, le développement foetal et/ou le développement post-natal ne révèlent aucune toxicité notable du clométhiazole. Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Un cas de lésions néonatales a été observé lors de l'administration concomitante de clométhiazole et de l'antihypertenseur diazoxide à des femmes enceintes. C'est pourquoi cette association doit être évitée.

Le clométhiazole passe dans le lait maternel. Etant donné qu'il n'existe pas d'études concernant l'effet de quantités minimes de sédatifs/hypnotiques et d'anticonvulsivants sur le cerveau de l'enfant, il ne faut pas allaiter pendant le traitement par le clométhiazole.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
Comme pour tout autre sédatif/hypnotique, les patients traités par Distraneurin doivent s'abstenir de conduire un véhicule à moteur ou d'utiliser des machines. Le risque est encore accru en cas de consommation simultanée d'alcool.

Effets indésirables
Les fréquences sont définies comme suit
Très fréquent (≥1/10), fréquent (>1/100 à <1/10), peu fréquent (>1/1000 à <1/100), rare (>1/10'000 à <1/1000), très rare (<1/10'000).

Étant donné que les rapports spontanés ne reflètent pas la fréquence réelle dans le cadre d'études, il a généralement été renoncé à indiquer une catégorie de fréquence pour les classes d'organes suivantes.

Infections
Suite à une rare dépression respiratoire et circulatoire (voir Troubles du système nerveux), des infections respiratoires supérieures et des pneumonies peuvent survenir fréquemment.

Troubles du système immunitaire
Oedème facial, réactions allergiques ou anaphylactiques pouvant aller jusqu'au choc.

Troubles psychiatriques
Des cas d'abus de Distraneurin et de dépendance à Distraneurin ont été rapportés. Ces patients souffrent tous d'une dépendance à l'alcool (voir «Mises en garde et précautions»).

Troubles du système nerveux
Céphalées, palpitations, picotements.

Troubles oculaires
Conjonctivite.

Troubles cardiaques
Arrêt cardiaque, souvent lié à une dépression respiratoire, en particulier lors de la prise de doses élevées et en association avec des médicaments dépresseurs du SNC.

Troubles vasculaires
Chute de tension.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Fréquent: picotements dans le nez et congestion nasale environ 15 à 20 minutes après la prise.

Rhinite et augmentation des sécrétions bronchiques.

Troubles gastro-intestinaux
Nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.

Troubles hépato-biliaires
Anomalies de la fonction hépatique avec taux accrus de transaminases.

Rare: ictère ou hépatite cholestatique.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés
Exanthème, prurit, urticaire.

Rare: éruptions cutanées bulleuses.

Surdosage
Un surdosage en Distraneurin peut provoquer une perte de connaissance avec un coma profond, s'accompagnant de dépression respiratoire et cardiovasculaire, comparable au surdosage en barbituriques.

Des cas de surdosage mortel en Distraneurin ont été rapportés. Ce risque augmente lorsque Distraneurin est administré en même temps que d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool), et particulièrement lorsque la fonction hépatique est gravement perturbée (par exemple chez les alcooliques souffrant de cirrhose du foie).

Traitement du surdosage
Maintien de l'ouverture des voies respiratoires, administration d'oxygène (éventuellement contrôle par respiration artificielle) et soutien de la circulation.

Selon les symptômes, il faut s'attendre à une augmentation de la sécrétion des voies respiratoires supérieures, une hypotension artérielle et une hypothermie. Ces complications requièrent un traitement adéquat.

Il n'existe aucun antidote spécifique du clométhiazole.

En cas d'intoxication par le clométhiazole, une hémoperfusion à l'aide d'une colonne de charbon activé est inefficace.

Propriétés/Effets
Code ATC: N05CM02

Le clométhiazole possède une structure apparentée à celle de la composante thiazole de la molécule de vitamine B_1. La mixture contient le principe actif sous forme du sel d'édisilate, alors que les capsules le contiennent sous forme de la base 5-(2-chloroéthyl)-4-méthylthiazole.

Le clométhiazole est un sédatif/hypnotique et un anticonvulsivant à courte durée d'action. Il inhibe les convulsions déclenchées expérimentalement par diverses substances chimio convulsives, comme le pentylènetétrazole (Metrazol, Leptazol), la bicuculline, l'isoniazide, la picrotoxine et le N-méthyl-DL-aspartate. Le clométhiazole potentialise les effets électrophysiologiques des neurotransmetteurs inhibiteurs GABA et glycine, mais il n'affecte pas la réponse inhibitrice à l'acétylcholine et à l'adénosine.

Contrairement aux barbituriques, le clométhiazole n'influence pas l'effet électrophysiologique des acides aminés stimulants.

Une potentialisation du GABA a probablement lieu par l'interaction avec un site de liaison latéral du canal des ions chlorures sur le récepteur $GABA_A$. En outre, le clométhiazole exerce un effet direct sur le canal chlorure. Ces données laissent penser que le clométhiazole possède d'autres mécanismes d'action que les benzodiazépines et les barbituriques.

Pharmacocinétique
Absorption
Après administration par voie orale, le clométhiazole est généralement rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de 90 minutes après la prise des capsules et en l'espace d'une heure après la prise de la mixture.

La biodisponibilité du clométhiazole oral est faible et très variable (chez des adultes sains et des volontaires âgés en bonne santé, la biodisponibilité après la prise de 2 capsules est comprise entre 5 et 60%; la biodisponibilité peut être plus élevée avec des doses plus fortes et avec la mixture). Une augmentation considérable de la biodisponibilité a également été constatée chez des patients présentant une grave cirrhose du foie d'origine alcoolique.

Distribution
Le volume de distribution est d'environ 9 l/kg chez les adultes sains et d'environ 13 l/kg chez des volontaires âgés en bonne santé.

Métabolisme
Avant d'atteindre la circulation générale, le clométhiazole est fortement métabolisé dans le foie, par les iso-enzymes CYP2A6, CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, CYP2B6, CYP1A1 et CYP2C19.

Elimination
La demi-vie du clométhiazole est d'environ 4 heures dans la phase d'élimination chez des volontaires jeunes.

Moins de 1% de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Après perfusion intraveineuse, la clairance plasmatique du clométhiazole est d'environ 2 l/min.

Cinétique pour certains groupes de patients
Insuffisance rénale et hépatique
La demi-vie d'élimination est légèrement raccourcie chez les alcooliques sans affection hépatique, mais fortement allongée (jusqu'à 9 heures) chez les alcooliques présentant une cirrhose du foie évoluée.

Patients âgés
Chez les patients âgés, la demi-vie d'élimination peut être prolongée en raison de l'augmentation du volume de distribution; elle est d'environ 8 heures. Dans une comparaison avec des sujets volontaires de référence, les patients âgés ont présenté des valeurs de C_{max} jusqu'à 5 fois plus élevés que les sujets plus jeunes du groupe de référence. Les valeurs de l'AUC étaient également augmentées de plusieurs fois. La clairance a baissé avec l'âge.

Japonais
Lors d'une administration de clométhiazole sous forme de perfusion intraveineuse chez des volontaires japonais, la clairance du clométhiazole a été réduite d'environ 30%, ce qui a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique dans la même mesure.

La pharmacocinétique du clométhiazole n'a pas été étudiée après l'administration de Distraneurin chez des sujets japonais. L'administration de Distraneurin chez des sujets japonais pourrait cependant entraîner une augmentation de la biodisponibilité et une réduction de la clairance. Il en résulte une concentration plasmatique plus élevée de clométhiazole que chez les patients de type caucasien. Par conséquent, il se peut que les patients japonais aient besoin de doses plus faibles de clométhiazole.

Données précliniques

Génotoxicité, cancérogénicité

Dans deux tests effectués in vitro (test d'Ames sur bactéries et test de mutation antérograde sur des cellules du lymphome de souris), les concentrations fortes de clométhiazole ont induit un faible effet mutagène. Cependant, même après l'administration de doses très élevées, deux tests in vivo (test du micronoyau dans la moelle osseuse de souris et test de réparation de l'ADN [UDS] dans le foie du rat) n'ont pas révélé d'effets génotoxiques. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

Toxicité pour la reproduction

L'administration orale et sous-cutanée de clométhiazole à des rats n'a pas eu d'influence négative sur les paramètres de la fertilité.

Des rats ont été traités par une perfusion intraveineuse continue jusqu'à la dose maximale encore tolérée; les effets observés sur les foetus (augmentation de la fréquence des pertes préimplantatoires et léger retard d'ossification à toutes les doses étudiées, réduction marginale du poids foetal avec les doses moyenne et forte) sont en grande partie dus à la toxicité maternelle. Aucun effet négatif n'a été constaté chez les foetus de lapins. Aucun effet tératogène n'a été observé. Le traitement de rats pendant la dernière phase de la gestation et pendant la lactation n'a pas eu d'effets négatifs sur la progéniture, à l'exception d'une légère influence, due à l'action pharmacodynamique (sédation), sur la survie et le développement pondéral dans les groupes traités par des doses fortes.

Remarques particulières

Incompatibilités

Eviter d'ajouter d'autres médicaments à la mixture.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant sur l'emballage après la mention «EXP».

Remarques concernant le stockage

Les capsules doivent être conservées à une température ne dépassant pas 30 °C, hors de la portée des enfants.

La mixture doit être conservée à des températures de 2 à 8 °C (au réfrigérateur), dans son emballage d'origine (offrant une protection contre la lumière) et hors de la portée des enfants. La mixture ne doit pas être congelée.

Numéro d'autorisation

40629, 40632 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

CPS Cito Pharma Services GmbH, 8610 Uster.

Mise à jour de l'information

Septembre 2009.
